

7/5/9

Fulltext available through: Order File History

Derwent WPI

(c) 2010 Thomson Reuters. All rights reserved.

0007707035

WPI Acc no: 1996-329426/199633

XRAM Acc no: C1996-104344

Lubricant for prevention of AIDS infection - comprises Acidic polysaccharide e.g. carrageenan and e.g. propylene glycol

Patent Assignee: FUJI LATEX KK (FUJI-N)

Inventor: ENOMOTO Y; KANAMARU E; MORITA M; YAMAMOTO N

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 8151328	A	19960611	JP 1994317610	A	19941128	199633	B

Priority Applications (no., kind, date): JP 1994317610 A 19941128

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
JP 8151328	A	JA	5	0	

Alerting Abstract JP A

Lubricant contains anti-Aids virus substance. More specifically, the lubricant comprises acid polysaccharide, polyalcohol, antiseptics and water-soluble polymer, with viscosity of 5 to 3000 cst.

Anti-AIDS virus substance is pref. acidic polysaccharide such as carrageenan. The water-soluble polymer is partially or completely substituted with hyaluronic acid or its alkali metal salts is used for the prepn.

USE/ADVANTAGE - The lubricant is for prevention of AIDS infection. The lubricant is applied to the vagina and prevents AIDS infection and coitus pain.

USE/ADVANTAGE - EXAMPLE - The lubricant comprised 0.30 wt.% of acidic polysaccharide from Hijikia (KM-101), 10.30 wt.% of propylene glycol, 39.70 wt. % of glycerin, 0.03 wt. % of methyl paraben. 0.01 wt.% of propyl paraben. 0.20 wt.% of sodium alginate and 49.46 wt.% of distilled water. The lubricant is aq. viscous liquid with viscosity of 5 to 600 cst.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: LUBRICATE; PREVENT; AID; INFECT; COMPRISE; ACIDIC; POLYSACCHARIDE; CARRAGEENAN; PROPYLENE; GLYCOL

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-0031/715	A	I	L	R	20060101
A61K-0036/02	A	I	L	R	20060101

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開平8-151328
(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 6 月 11 日

(51) IntCl ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/725 9/06	A C V V G			
35/80 47/36	A D Y Z F	8217-4 C		
審査請求 有 請求項の数 5 F D (全 5 頁)				

(21) 出願番号	特願平6-317610	(71) 出願人	000236865 不二ラテックス株式会社 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 19 番地 1
(22) 出願日	平成 6 年 (1994) 11 月 28 日	(72) 発明者	榎本 裕 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 19 番地 1 不二ラテックス株式会社内
		(72) 発明者	金丸 英二 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 19 番地 1 不二ラテックス株式会社内
		(72) 発明者	森田 光哉 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 19 番地 1 不二ラテックス株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 藤野 清也 (外 1 名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エイズ感染防止潤滑剤

(57) 【要約】
【構成】 抗エイズウィルス作用を有する物質を含有せしめたエイズ感染防止潤滑剤。抗エイズウィルス作用を有する物質として酸性多糖類が好ましい。
【効果】 膣等に塗布するだけでエイズの感染予防に役立つと共に、高齢者などが性交を円滑におこなうためにも効果がある。

(2)

特開平8-151328

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗エイズウィルス作用を有する物質を含有させたことを特徴とするエイズ感染防止潤滑剤。

【請求項2】 抗エイズウィルス作用を有する物質が酸性多糖類である請求項1記載の潤滑剤。

【請求項3】 酸性多糖類、多価アルコール、防腐剤、水溶性高分子よりなる粘度が5〜3000センチストークス(cSt)に調整されているエイズ感染防止潤滑剤。

【請求項4】 酸性多糖類がカラゲナンである請求項2または3記載の潤滑剤。

【請求項5】 水溶性高分子の一部または全部がヒアルロン酸またはそのアルカリ金属塩で代替されている請求項3記載の潤滑剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、エイズ感染防止潤滑剤に関する。本発明は、膣等に塗布して用いることにより、エイズの感染を防止すると共に、高齢者の性交が円滑におこなえるよう痛みなどを防止することを目的とする。

【0002】

【従来の技術】従来、産婦人科に来院する患者の中に、閉経後あるいは子宮除去手術を受けた女性で性交時の痛みを訴えるケースがあった。この原因は、これまで女性ホルモンによってささえられてきた性器が、ホルモンの低下とともに萎縮し、かつ分泌液の出かたが減少してきたためと思われる。この性交時の痛みをやわらげるために欧米では、潤滑剤が使用されている。我が国でも膣等に塗布する潤滑剤が高齢者をも対象として「マロニーゼリー、不二ラテックス(株)」、「リューブゼリー、社団法人 日本家族計画協会」あるいは「EXゼリー、龍角散」という商品名で販売されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】一方、エイズの感染拡大は国際的にも大変深刻な問題となっており、特にアジア、アフリカ諸国では重大な課題となっている。最近においては我が国でも感染者が急増し、異性間性行为が同性愛を抜いて主たる感染経路になる(エイズ対等関係法令通知集一平成4年版、監修：厚生省保健医療層結核、感染症対策室。発行：財団法人エイズ予防財団)など感染の状況は新たな局面を迎えつつある。このような状況の中で抗エイズ効果を有する潤滑剤の発明がおこなわれたのである。即ち発想の根源は、塗布使用は経口投与と異なり、インビトロ試験の評価が臨床応用に関連づけられるものと考えられることである。本発明の目的は、エイズ感染防御機能をもった潤滑剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、抗エイズウィルス作用を有する物質を含有させたエイズ感染

防止潤滑剤である。従来の潤滑剤には、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコールを潤滑基剤とし、これに防腐剤、潤滑効果促進剤、水を混合してpH 6.5〜7.0、粘度35,000cps (B-H型粘度計、No.4ローター4rpm)とした水溶性の無味無臭で透明性の高いゲル状物質が用いられていた。本発明は、これに抗エイズウィルス作用を有する酸性多糖類を含有せしめようとするものである。

【0005】本発明における抗エイズウィルス作用を有する酸性多糖類は、海藻類、原核菌類、真核菌類、担子菌類あるいは双子葉植物から得られるものまたはコンドロイチン硫酸、カラゲナン、ヘパリン、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、硫酸化シゾフィラン、硫酸化ガードラン、硫酸化アルキルオリゴ糖、硫酸化ガングリオシド、ヘパラン硫酸あるいはこれらの塩等が用いられる。これらの抗エイズウィルス作用は抗エイズウィルス作用であっても抗レトロウィルス作用であってもよい。(本発明では、このような物質を抗エイズウィルス作用を有する物質という)。

【0006】本発明において使用される抗エイズウィルス作用を有する酸性多糖類はいかなる海藻類から得られるものであってもよい。例えば褐藻類では、しおみどろ目、くろがしれ目、むちも目、あみじくさ目、ながまつも目、けやりも目、うるしぐさ目、ははもどき目、ういきょうも目、こんぶ目、ひばまた目等から得られる酸性多糖類である(公開特許公報昭63-316731号公報参照)。また、紅藻類では、ちのりも目、べにみどろ目、うしけのり目、おおいしそう目、うみぞうめん目、てんぐさ目、かくれいと目、むぎのり目、だるす目、いぎす目等から得られる酸性多糖類がある(特開昭63-316732号公報参照)。更に、緑藻類では、おおひげまわり目、よつめ目、くろれら目、ひびみどろ目、あおさ目、かわのり目、よゆわもどろ目、しおぐさ目、みどりげ目、さやみどろ目、かさのり目、ほしみどろ目、みる目等から得られる酸性多糖類がある(特開昭63-316733号公報参照)。

【0007】本発明における酸性多糖類は、これらの海藻を乾燥細砕し、冷水、熱水、アルカリ水溶液、熱アルカリ水溶液あるいは親水性有機溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)によって抽出する。抽出液を濃縮あるいは塩析、透析、限外濾過、逆浸透処理、ゲル濾過、有機溶媒による沈澱処理などを行って低分子化合物を除去して精製し、場合によっては、さらにイオン交換等を行って不純物を除去し、これを噴霧乾燥、凍結乾燥等を行って得ることができる。また、前記抽出液を濃縮しそのままあるいは噴霧乾燥、凍結乾燥等を行って用いることもできる。そして、 α -ナフトール硫酸反応、インドール硫酸反応、アシスロン硫酸反応、フェノール硫酸反応、ローリーフォーリン法、塩酸加水分解後のニンヒドリン反応等は陽性又は微陽性で

(3)

特開平8-151328

示す。また平均分子量は、ゲル濾過クロマトグラフィーにより $10^3 \sim 10^6$ ダルトンを示す。これらの酸性多糖類に抗エイズウィルス作用があるかどうかは後述する試験例に記載した方法に準じて試験され、抗エイズウィルス作用（抗レトロウィルス作用または抗エイズウィルス作用）のあるものが用いられる。

【0008】本発明において使用される酸性多糖類は原核菌類からも生産することができる。例えば、原核菌類に属する細菌、粘液細菌、放線菌等から生産することができる（特開昭63-316726号公報）。これらの細菌には、同公報に記載されるように *Enterococcus faecalis* (IMA-1262)、*Pseudomonas aeruginosa* (IAM-1514)、*Bifidobacterium infantis* (ATCC 15697) *Lactobacillus casei* (IAM-1118) 等の培養菌体を用いられ、酸性多糖類の採取は前記と同様に行なわれる。

【0009】また、同様に変形菌、細胞粘菌、卵菌、ツボカビ、接合菌、子囊菌、不完全菌等の真核菌類から得られる酸性多糖類を用いることもできる（特開昭63-316735号公報、特開昭63-316735号公報参照）。このような真核菌類の例としては、*Aspergillus glaucus* (IAM 3005)、*Saccharomyces cerevisiae* (IAM-42077)、*Mucor spinescens* (IAM-6071) 等の培養菌体を用いられる。酸性多糖類の採取は前記と同様に行うことができる。

【0010】また酸性多糖類は、担子菌、特にカワラダケ属に属する担子菌の培養物から得られるもの、例えば、CM 101 株（微工研受託番号 P NO.2412）、CM102 株（同 P NO.2413、CM 103株（同 P NO.2414）から得られるものあるいはこれらから精製されたクレスチン（商品名）であってもよく（特開昭63-316734号公報、特開昭63-366726号公報、特開平1-199593号公報参照）、さらに双子葉植物（ハリエニシダ、イヌエンジュ等の種子、脱脂ダイズ、ナタマメ、レンズマメ等）から得られるもの（特開昭63-316730号公報参照）を用いることができる。これらの天然物からの酸性多糖類の抽出は、前記と同様の方法によって行なうことができる。さらに、コンドロイチン硫酸、カラゲナン、ヘパリン、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、硫酸化シゾフィラン、硫酸化ガードラン、硫酸化アルキルオリゴ糖、硫酸化ガングリオシド、ヘパリン硫酸あるいは例えば、ナトリウム塩等医学上許容し得る塩類を用いることもできる。

【0011】しかし、これらの酸性多糖類のなかでも、紅藻類 *Chordrus*, *Glgartina*, *Euchema* 属に含まれる多糖類であるカラゲニン (Carrageenan) を用いることが、エイズ感染防止効果及び使用感の面からみて最も望ましい。潤滑剤は前記したように、グリセリン、プロピレングリコール、ジエチレンアルコール、ポリグリコール等

の潤滑基材に防腐剤、潤滑効果促進剤、精製水等を混合して pH はほぼ水性で、粘度 5cst \sim 600cSt の水溶性で潤滑作用のある粘稠の液として得ることができる。防腐剤には、メチルパラベン、プロピルパラベン等が用いられる。また、潤滑効果促進剤としては水溶性高分子が用いられる。水溶性高分子としてはアルギン酸ソーダが通常用いられるが、その一部又は全部をヒアルロン酸またはそのアルカリ金属塩で代替することもできる。また、必要に応じて香料、着色料を加えてもよい。

【0012】本発明におけるエイズ抗ウィルス作用を有する物質の使用量は、潤滑剤 100g 当り 0.1 \sim 2% が適当である。また、多価アルコールはクリーム状潤滑剤の 40 \sim 60 重量%、潤滑効果促進剤 0.1 \sim 0.5 重量%、防腐剤 0.01 \sim 0.1 重量% 及び精製水が用いられる。これらは、前記の使用量の範囲で前記粘度の潤滑性を有する粘稠の液が得られるよう適宜の量を混合する。得られた粘稠の液は、性交時に性器、例えば膣等に塗布して使用することによって、エイズ感染の防止に役立つと共に、性交を円滑にし、それに伴う痛みを和らげることができる。

【0013】本発明の抗エイズウィルス作用を有する物質の抗エイズ作用を示すと、次のとおりである。

（抗エイズ作用）ひじき（褐藻類、ひばまた目、ほんだわら科、ひじき属）の乾燥物 100g を細片化し、容量 3 L のステンレス製タンクに入れ、2 L の水を加えて攪拌しつつ温度を 90 \sim 95 $^{\circ}$ C に保った。約 3 時間抽出した後、室温まで冷却した。抽出スラリーを遠心分離機により抽出液と残渣とに分離した。抽出液は減圧濃縮装置により 400ml まで濃縮し、凍結乾燥により乾燥し、約 20g の酸性多糖類を得た (KM-101)。これは、このまま用いてもよいし、さらにジエチルアミノエチルセルロース等のイオン交換クロマトグラフィーで精製し、吸着物質を 0.5M \sim 2M NaCl、0.1N NaOH などの塩、アルカリで溶出させると抗ウィルス効果の強いものが得られた。ひじき由来の酸性多糖類 (KM-101) の 10mg/ml の水溶液を作り、最終濃度が 5000、1000、900、40、8、1.6、0.32 μ g/ml になるよう希釈溶液を調製した。HIV ウィルス (HTLV-III B) の $1 \times 10^{5.75}$ TCID₅₀/ml 溶液を調製した。HIV に感染され易い MT-4 (CD4 陽性ヒト T 細胞株) 細胞を 24 穴プレートコースターの各ウエルに 2×10^5 /ml の濃度で 1ml ずつ入れ、上記の酸性多糖体希釈溶液と HIV ウィルス溶液を等量ずつ 5 分間混合し、その後各ウエルに 10 μ l ずつその混合溶液を入れ、37 $^{\circ}$ C で炭酸ガス培養器で培養し、6 日目に抗 HIV 抗体を用いて免疫けい光法で、HIV 感染細胞数をカウントし、酸性多糖類を含まない溶液を用いたものと比較して感染阻害率を求めた。

【0014】

KM-101	μ g/ml	HIV 抗原陽性細胞 (%)	阻害率 (%)
	0	61	—
	1.6	43	30

(4)

特開平8-151328

8	41	33
40	6	92
200	2	97
1000	0	100

【0015】(抗ウィルス作用、抗エイズ作用) 1単位のAMV逆転写酵素を50 μ lの反応混合物(50mMトリス塩酸、pH8.4、2mMジチオトレイトール、100mM KCl、10mM MgCl₂、0.1%トリトンX-100、50 μ g ポリ(rA)-オリゴ(dT)/ml、1.25 μ Ci [³H] dTTP(57Ci/mmol))の中に各種の硫酸多糖体をいろいろな濃度で混合した。反応混合物を37℃、30分インキュベートし、反応を5%トリクロロ酢酸を加えて終了させ沈澱をガラス繊維フィルターで集め放射活性を液体シンケンションカウンターで測定した。1阻害単位を1単位の逆転写酵素活性を50%阻害する活性と定義したら以下の結果を得た。

【0016】

	阻害単位/mg
λ -カラゲナン(シグマ社製)	68320
I-カラゲナン(シグマ社製)	35810
K-カラゲナン(シグマ社製)	30200
コンドロイチン硫酸(生化学工業製)	30
デルマトン硫酸(生化学工業製)	210
ヘパラン硫酸(生化学工業製)	50
ケラタン硫酸(生化学工業製)	30
ヘパリン(和光純薬製)	830

【0017】HIV逆転写酵素のサンプルを0.5mlのMOLT-4/HIV培養細胞上清より得て上記と同様な方法でHIV逆転写酵素HTLV-III B活性を測定した結果、同様な傾向を示した。

【0018】本発明で使用する抗エイズウィルス作用を有する物質のうち、硫酸多糖体等の酸性多糖類は、上記のような感染阻害効果を示し、この作用はウィルス吸着阻害作用に基づいて発揮されるものと考えられる。本発明の潤滑剤は、副作用がなく抗エイズウィルス効果を高い確率で有効に発揮できる。

【0019】次に実施例を示して本発明を具体的に説明する。

【実施例1】

ひじき由来の酸性多糖類(KM-101)	0.30 重量%
プロピレングリコール	10.30 重量%
グリセリン	39.70 重量%
メチルパラベン	0.03 重量%
プロピルパラベン	0.01 重量%
アルギン酸ソーダ	0.20 重量%
精製水	49.46 重量%

【0020】前記配合比率の組成物を混和して、粘度5~600cstで高い潤滑性をもつ水性の粘稠の液を得た。これを潤滑剤とした。

【0021】

【実施例2】

カラゲナン	0.5 重量%
プロピレングリコール	9.0 重量%
グリセリン	15.0 重量%
マクロゴール 400	14.0 重量%
ヒアルロン酸ナトリウム	20.0 重量%
メチルパラベン	0.2 重量%
香料	0.05 重量%
精製水	41.25 重量%

【0022】前記配合比率の組成物を混和して粘度5~600cstで高い潤滑性をもつ、水性の粘稠の液を得た。これを潤滑剤とした。

【0023】

【発明の効果】本発明の潤滑剤は、膣等に塗布するだけで、エイズの感染予防に役立つと共に、高齢者などが性交を円滑におこなうためにも効果がある。

【手続補正書】

【提出日】平成7年2月13日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正内容】

【0011】しかし、これらの酸性多糖類のなかでも、紅藻類Chordrus, Glgartina, Euc hema属に含まれる多糖類であるカラゲナン(Ca rrageenan)を用いることが、エイズ感染防止効果及び使用感の面からみて最も望ましい。潤滑剤は前記したように、グリセリン、プロピレングリコール、ジ

エチレンアルコール、ポリグリコール等の潤滑基材に防腐剤、潤滑効果促進剤、精製水等を混合してpHはほぼ水性で、粘度5cst~600cstの水溶性で潤滑作用のある粘稠の液として得ることができる。防腐剤には、メチルパラベン、プロピルパラベン等が用いられる。また、潤滑効果促進剤としては水溶性高分子が用いられる。水溶性高分子としてはアルギン酸ソーダが通常用いられるが、その一部又は全部をヒアルロン酸またはそのアルカリ金属塩で代替することもできる。また、必要に応じて香料、着色料を加えてもよい。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

(5)

特開平8-151328

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】(抗ウィルス作用、抗エイズ作用) 1単位のAMV逆転写酵素を50 μ lの反応混合物(50mM トリス塩酸、pH8.4、2mMジチオトレイトール、100mM KCl、10mM MgCl₂、0.1% トリトンX-100、50 μ gポリ(rA)-オリゴ

(dT)/ml、1.25 μ Ci [³H] dTTP (57Ci/mmol))の中に各種の硫酸多糖体をいろいろな濃度で混合した。反応混合物を37℃、30分インキュベートし、反応を5%トリクロロ酢酸を加えて終了させ沈澱をガラス繊維フィルターで集め放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。1阻害単位を1単位の逆転写酵素活性を50%阻害する活性と定義したら以下の結果を得た。

フロントページの続き

(72)発明者 山本 直樹

東京都渋谷区恵比寿南3-11-17-501